(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 796 343**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2016 PCT/GB2016/053804**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093755**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2016 E 16823027 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3383367**

(54) Título: **Composición farmacéutica**

(30) Prioridad:

04.12.2015 GB 201521462

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2020

(73) Titular/es:

MEXICHEM FLUOR S.A. DE C.V. (100.0%)
Eje 106 (Sin Número), Zona Industrial
78395 San Luis Potosi S.L.P., MX

(72) Inventor/es:

CORR, STUART y
NOAKES, TIMOTHY JAMES

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 796 343 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica

La presente invención se refiere a la administración de formulaciones farmacológicas desde un dispositivo médico, como un inhalador de dosis medida (MDI), utilizando un propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a). Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el propulsor R-152a y una formulación farmacológica binaria que se disuelve o suspende en el precursor y a dispositivos médicos que contienen esas composiciones. Las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente adecuadas para administración desde un recipiente de aerosol presurizado usando un inhalador de dosis medida (MDI).

Los IDM son el tipo más importante de sistema de entrega de fármacos de inhalación y se conocen bien por los expertos en la técnica. Se diseñan para entregar, a petición, una cantidad discreta y precisa de un fármaco al tracto respiratorio de un paciente que usa un propulsor licuado en donde el fármaco se disuelve, suspende o dispersa. El diseño y el funcionamiento de los IDM se describen en muchos libros de texto convencionales y en la literatura de patente. Todos ellos comprenden un recipiente presurizado que contiene la formulación del fármaco, una boquilla y un conjunto de válvula que puede dispensar una cantidad controlada del fármaco a través de la boquilla cuando se activa. El conjunto de boquilla y válvula generalmente se encuentra en una carcasa equipada con una embocadura. La formulación de fármaco comprenderá un propulsor, en donde el fármaco se disuelve, suspende o dispersa y puede contener otros materiales tales como excipientes polares, tensioactivos y conservantes.

Con el fin de que un propulsor funcione satisfactoriamente en los IDM, necesita tener un número de propiedades. Estas incluyen un punto de ebullición y una presión de vapor apropiados de modo que se puedan licuar en un recipiente cerrado a temperatura ambiente pero desarrollar una presión suficientemente alta cuando se activa el IDM para entregar el fármaco como una formulación atomizada incluso a bajas temperaturas ambiente. Además, el propulsor debe ser de baja toxicidad aguda y crónica y tener un alto umbral de sensibilización cardíaca. Debe tener un alto grado de estabilidad química en contacto con el fármaco, el recipiente y los componentes metálicos y no metálicos del dispositivo IDM y tiene una baja propensión a extraer sustancias de bajo peso molecular de cualquier material elastomérico en el dispositivo IDM. El propulsor también debe poder mantener el fármaco en una solución homogénea, en una suspensión estable o en una dispersión estable durante un tiempo suficiente para permitir la entrega reproducible del fármaco durante el uso. Cuando el fármaco está en suspensión en el propulsor, la densidad del propulsor líquido es deseablemente similar a la del fármaco sólido con el fin de evitar hundimiento o flotación rápidos de las partículas del fármaco en el líquido. Finalmente, el propulsor no debe presentar un riesgo de inflamabilidad importante para el paciente durante el uso. En particular, debe formar una mezcla no inflamable o de baja inflamabilidad cuando se mezcla con aire en el tracto respiratorio.

El diclorodifluorometano (R-12) posee una combinación adecuada de propiedades y fue durante muchos años el propulsor IDM más usado, a menudo mezclado con triclorofluorometano (R-11). Debido a la preocupación internacional de que clorofluorocarbonos (CFC) total y parcialmente halogenados, tal como diclorodifluorometano y triclorofluorometano, estaban dañando la capa protectora de ozono de la tierra, muchos países firmaron un acuerdo, el Protocolo de Montreal, que estipula que su fabricación y uso deben ser seriamente restringidos y con el tiempo, eliminados por completo. Diclorodifluorometano y el triclorofluorometano se eliminaron para su uso en refrigeración en la década de 1990, pero todavía se usan en pequeñas cantidades en el sector de los IDM como resultado de una exención de uso esencial en el Protocolo de Montreal.

Se introdujo 1,1,1,2-tetrafluoroetano (R-134a) como refrigerante de sustitución y propulsor IDM para R-12. 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (R-227ea) también se introdujo como un propulsor de reemplazo para diclorotetrafluoroetano (R-114) en el sector de MDI y a veces se usa solo o mezclado con R-134a para esta aplicación.

Aunque R-134a y R-227ea tienen bajos potenciales de agotamiento de ozono (ODP), tienen potenciales de calentamiento global (GWP), 1430 y 3220 respectivamente, que algunos organismos reguladores consideran ahora demasiado elevados, especialmente para usos dispersivos cuando se liberan en la atmósfera.

Un área industrial que ha recibido especial atención recientemente ha sido el sector de aire acondicionado automotriz, donde el uso de R-134a ha quedado bajo control reglamentario como resultado de la Directiva Europea de Aire Acondicionado Móvil (2006/40/CE). La industria está desarrollando un número de alternativas posibles al R-134a en el aire acondicionado de automóviles y otras aplicaciones que tienen un bajo potencial de calentamiento de invernadero (GWP) así como un bajo potencial de agotamiento del ozono (ODP). Muchas de estas alternativas incluyen hidrofluoropropenos, especialmente los tetrafluoropropenos, como 2,3,3,3-tetrafluoropropeno (R-1234yf) y 1,3,3,3-tetrafluoropropeno (R-1234ze).

Aunque las alternativas propuestas al R-134a tienen un bajo GWP, el estado toxicológico de muchos de los componentes, tales como algunos de los fluoropropenos, no está claro y es poco probable que sean aceptables para su uso en el sector de IDM durante muchos años, si es que lo hace.

También hay otros problemas con R-134a y R-227ea. La mayoría de las sustancias activas farmacéuticas para tratar trastornos respiratorios, tales como asma, tienden a no disolverse bien ni en R-134a ni en R-227ea y tienen que ser manipulados como suspensiones en el propulsor. Las suspensiones de fármacos dan lugar a un número de problemas, tales como bloqueo de la boquilla, aglomeración y sedimentación, haciendo este último problema esencial para agitar minuciosamente el IDM antes de su uso para asegurar que el fármaco se distribuye uniformemente en el propulsor. Además, si la sustancia activa farmacéutica sedimenta rápidamente después de la resuspensión en el propulsor, como ocurre con frecuencia, entonces la composición propulsor/fármaco debe entregarse del IDM poco después de agitar, con el fin de asegurar que la dosis que se administra contiene una concentración de la sustancia activa farmacéutica.

El problema de los fármacos que se disuelven mal se ha abordado incluyendo un excipiente polar en la composición que ayuda o bien a disolver el fármaco para formar una solución o bien potencia el mojado de las partículas de fármaco suspendidas para producir una suspensión mejor dispersa y más estable. Un excipiente polar preferente es etanol. Sin embargo, el uso de grandes cantidades de etanol puede tender a dar como resultado una pulverización gruesa que tiene tamaños de gotitas que son demasiado grandes para una penetración aceptable en los pasajes bronquiales profundos del pulmón. Además, altos niveles de etanol pueden tener irritabilidad inaceptable para la boca y la garganta, especialmente con usuarios más jóvenes y pueden ser inaceptables por motivos religiosos.

También se han incluido tensioactivos en algunas formulaciones que incluyen fármacos que son insolubles o solo poco solubles en el propulsor, ya que estos también pueden ayudar a producir una suspensión más estable. Sin embargo, los tensioactivos deben seleccionarse cuidadosamente para su aceptabilidad en el pulmón y añadir una capa adicional de complejidad de formulación. En consecuencia, sería beneficioso formar una suspensión estable sin el uso de un tensioactivo.

Un fármaco de uso común para tratar asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es formoterol, más comúnmente en forma de su sal de fumarato dihidratada. Formoterol es un agonista selectivo, agonista β_2-adrenérgico de acción prolongada (LABA) que puede administrarse al tracto respiratorio mediante un MDI. Desafortunadamente, se ha demostrado que es difícil formular formoterol en una forma adecuada para administración con tecnología MDI debido a su limitada estabilidad física y química. El problema de la estabilidad es particularmente evidente cuando el formoterol se expone a otros componentes que a menudo se usan en formulaciones farmacéuticas, incluyendo excipientes, disolventes, por ejemplo, etanol y otros agentes terapéuticos. Otros agentes terapéuticos que se usan en combinación con formoterol incluyen corticosteroides y más particularmente los glucocorticosteroides. Las formulaciones de combinación particularmente deseables incluyen formoterol con uno o más corticosteroides seleccionados entre mometasona (a menudo como furoato), budesonida, beclometasona (a menudo como dipropionato) y fluticasona (a menudo como propionato).

La inestabilidad de las formulaciones farmacéuticas de formoterol puede dar como resultado una vida útil limitada a temperatura ambiente y puede requerir almacenamiento refrigerado antes de su uso.

WO 2003/020253 desvela una composición farmacéutica que comprende furoato de mometasona, fumarato de formoterol y propulsor de 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. 1,1-Difluoroetano no se desvela.

WO 2003/086350 desvela una composición farmacéutica que comprende mometasona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, formoterol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y propulsor de 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. 1,1-Difluoroetano no se desvela.

WO 2008/097233 desvela una composición farmacéutica que comprende furoato de mometasona, opcionalmente fumarato de formoterol y propulsor de 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. 1,1-Difluoroetano no se desvela.

US 2014/016548 desvela una composición farmacéutica que comprende uno o más broncodilatadores y un corticosteroide como mometasona.

US 6.432.415 desvela una formulación bioadhesiva que comprende un producto farmacéutico y opcionalmente un propulsor. No se desvelan ni mometasona ni furoato de mometasona.

Existe la necesidad de una composición farmacéutica de mometasona, opcionalmente junto con formoterol, que pueda administrarse usando un MDI y que usa un propulsor que tenga un GWP reducido en comparación con R-134a y R-227ea. También existe la necesidad de una composición farmacéutica de mometasona, opcionalmente junto con formoterol, que exhiba una estabilidad de almacenamiento mejorada.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, especialmente una dispersión, comprendiendo dicha composición:

(i) al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona; y
(ii) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a).

La composición farmacéutica del primer aspecto de la invención contiene normalmente menos de 500 ppm de agua basándose en el peso total de la composición farmacéutica. En una realización preferida, la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención contiene menos de 100 ppm, preferentemente menos de 50 ppm, más preferentemente menos de 10 ppm y particularmente menos de 5 ppm de agua basándose en el peso total de la composición farmacéutica. Al referirse al contenido de agua de la composición farmacéutica, se hace referencia al contenido de agua libre en la composición y no a cualquier agua que esté presente en cualquier compuesto farmacológico hidratado que pueda usarse como parte del componente farmacológico. En una realización especialmente preferente, la composición farmacéutica no contiene agua. Como alternativa, la composición farmacéutica del primer aspecto puede contener más de 0,5 ppm de agua, por ejemplo, 1 ppm o más, pero menos que las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil eliminar todo el agua de la composición y después retenerla en un estado libre de agua. Se prefieren bajos contenidos de agua porque tienden a reducir la degradación de los compuestos farmacológicos dando como resultado una composición con mayor estabilidad química.

En consecuencia una realización preferente del primer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, especialmente una dispersión, comprendiendo dicha composición:

(i) al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona; y
(ii) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a),

en donde la composición contiene menos de 100 ppm, preferentemente menos de 50 ppm, más preferentemente menos de 10 ppm y particularmente menos de 5 ppm de agua basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferida, la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención contiene menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, más preferentemente menos de 100 ppm y particularmente menos de 50 ppm de oxígeno disuelto basándose en el peso total de la composición farmacéutica. En una realización especialmente preferente, La composición farmacéutica no contiene oxígeno. Como alternativa, la composición farmacéutica del primer aspecto puede contener más de 0,5 ppm de oxígeno, por ejemplo, 1 ppm o más, pero menos que las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil retener la composición en un estado libre de oxígeno. Se prefieren bajos contenidos de oxígeno porque tienden a reducir la degradación de los compuestos farmacológicos, dando como resultado una composición con mayor estabilidad química.

En consecuencia una realización preferente del primer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, especialmente una dispersión, comprendiendo dicha composición:

(i) al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona; y
(ii) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a),

en donde la composición contiene menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, más preferentemente menos de 100 ppm y particularmente menos de 50 ppm de oxígeno basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización, la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención consiste esencialmente en los componentes (i) y (ii) enumerados anteriormente. En otra realización, la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención consiste totalmente en los componentes (i) y (ii) enumerados anteriormente. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso de la composición farmacéutica consiste en los dos componentes enumerados.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende además al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol.

En consecuencia, un segundo aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, especialmente una dispersión, que comprende:

(i) al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona;
(ii) al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol; y
(iii) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a).

La composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención normalmente contiene menos de 500 ppm de

agua basándose en el peso total de la composición farmacéutica. En una realización preferida, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención contiene menos de 100 ppm, preferentemente menos de 50 ppm, más preferentemente menos de 10 ppm y particularmente menos de 5 ppm de agua basándose en el peso total de la composición farmacéutica. Al referirse al contenido de agua de la composición farmacéutica, se hace referencia al contenido de agua libre en la composición y no a cualquier agua que esté presente en cualquier compuesto farmacológico hidratado que pueda usarse como parte del componente farmacológico. En una realización especialmente preferente, la composición farmacéutica no contiene agua. Como alternativa, la composición farmacéutica del segundo aspecto puede contener más de 0,5 ppm de agua, por ejemplo, 1 ppm o más, pero menos que las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil eliminar todo el agua de la composición y después retenerla en un estado libre de agua. Se prefieren bajos contenidos de agua porque tienden a reducir la degradación de los compuestos farmacológicos dando como resultado una composición con mayor estabilidad química.

Según una realización preferente del segundo aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica, especialmente una dispersión, comprendiendo dicha composición:

(i) al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona;
(ii) al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol; y
(iii) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a),

en donde la composición contiene menos de 100 ppm, preferentemente menos de 50 ppm, más preferentemente menos de 10 ppm y particularmente menos de 5 ppm de agua basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferida, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención contiene menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, más preferentemente menos de 100 ppm y particularmente menos de 50 ppm de oxígeno disuelto basándose en el peso total de la composición farmacéutica. En una realización especialmente preferente, La composición farmacéutica no contiene oxígeno. Como alternativa, la composición farmacéutica del segundo aspecto puede contener más de 0,5 ppm de oxígeno, por ejemplo, 1 ppm o más, pero menos que las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil retener la composición en un estado libre de oxígeno. Se prefieren bajos contenidos de oxígeno porque tienden a reducir la degradación de los compuestos farmacológicos, dando como resultado una composición con mayor estabilidad química.

Según una realización preferente del segundo aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica, especialmente una dispersión, comprendiendo dicha composición:

(i) al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona;
(ii) al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol; y
(iii) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a),

en donde la composición contiene menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, más preferentemente menos de 100 ppm y particularmente menos de 50 ppm de oxígeno basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención consiste esencialmente en los tres componentes (i) a (iii) enumerados anteriormente. En otra realización, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención consiste totalmente en los tres componentes (i) a (iii) enumerados anteriormente. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos un 98 % en peso y especialmente al menos un 99 % en peso de la composición farmacéutica, consiste en los tres componentes enumerados.

Las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención son adecuadas para administración al tracto respiratorio usando un inhalador de dosis medida (MDI).

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención están libres de estabilizantes ácidos, como ácidos orgánicos e inorgánicos.

Las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención pueden incluir además un incipiente polar, tal como etanol. Los excipientes polares se usan rutinariamente en composiciones farmacéuticas para tratar trastornos respiratorios que se administran mediante inhaladores de dosis medida (MDI). También se denominan disolventes, cosolventes, disolventes portadores y adyuvantes. Su inclusión puede servir para solubilizar un tensioactivo o el fármaco en el propulsor y/o inhibir la deposición de partículas de fármaco en las superficies del inhalador de dosis medida que entran en contacto con la composición farmacéutica a medida que pasa del recipiente en donde se almacena a la boquilla de salida. También se usan como agentes de carga en procesos de llenado en

dos etapas en donde el fármaco se mezcla con un excipiente polar adecuado. El excipiente polar de uso más común es etanol. Si se usa un excipiente polar, normalmente estará presente en una cantidad de 0,5 a 10 % en peso, preferentemente en una cantidad de 1 a 5 % en peso basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización, Las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención están libres de excipientes polares como etanol.

Las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención pueden incluir adicionalmente un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo. Los compuestos tensioactivos del tipo que se han usado hasta ahora en formulaciones farmacéuticas para MDI pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los tensioactivos preferentes se seleccionan entre polivinilpirrolidona, tensioactivos de polietilenglicol, ácido oleico y lecitina. Si se incluye un componente tensioactivo, preferentemente consistirá esencialmente en y aún más preferentemente consistirá completamente en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, ácido oleico y lecitina. El ácido oleico es especialmente preferente. Por ácido oleico, se hace referencia, en particular, al material tensioactivo disponible comercialmente que puede no ser 100 % puro. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso del componente tensioactivo está compuesto por al menos uno de los tensioactivos enumerados.

En una realización, las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención no contienen tensioactivos.

El al menos un compuesto de mometasona y, si estuviera incluido, el al menos un compuesto de formoterol en las composiciones farmacéuticas de la invención en todos los aspectos y realizaciones desvelados en el presente documento están preferentemente en forma micronizada. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención en todos los aspectos y realizaciones desvelados en el presente documento están preferentemente libres de microestructuras perforadas.

El al menos un compuesto de mometasona y, si estudia incluido, el al menos un compuesto de formoterol puede dispersarse o suspenderse en el propulsor. Las partículas de fármaco en tales dispersiones/suspensiones tienen preferentemente un diámetro inferior a 100 micrómetros, por ejemplo, inferior a 50 micrómetros. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden ser soluciones con el al menos un compuesto de mometasona y, si estuviera incluido, el al menos un compuesto de formoterol disuelto en el propulsor, por ejemplo, con la ayuda de un excipiente polar, tal como etanol. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la invención son dispersiones.

En una realización preferida, el al menos un compuesto de mometasona comprende furoato de mometasona. Las composiciones farmacéuticas especialmente preferentes de la invención son aquellas en don el al menos un compuesto de mometasona consiste esencialmente en furoato de mometasona. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso del al menos un compuesto de mometasona es furoato de mometasona. Las composiciones farmacéuticas anteriores de la invención son aquellas en donde el al menos un compuesto de mometasona es completamente furoato de mometasona.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de formoterol incluyen sales de adición de ácido derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos, como clorhidrato, sulfato, fosfato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, metoxibenzoato, hidroxibenzoato, clorobenzoato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, ascorbato, salicilato, acetato, succinato, lactato, glutarato, gluconato y oleato. La sal de fumarato de formoterol es preferente y, en una realización particularmente preferente, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención incluye fumarato de formoterol dihidratado. Las composiciones farmacéuticas especialmente preferentes del segundo aspecto son aquellas en donde el al menos un compuesto de formoterol consiste esencialmente en fumarato de formoterol dihidratado. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso del al menos un compuesto de formoterol es fumarato de formoterol dihidratado. Las composiciones farmacéuticas más preferentes del segundo aspecto son aquellas en don el al menos un compuesto de formoterol es completamente fumarato de formoterol dihidratado.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención comprende tanto furoato de mometasona como fumarato de formoterol dihidratado. Preferentemente, furoato de mometasona y fumarato de formoterol dihidratado son los únicos activos farmacéuticos en la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención.

La relación en peso del al menos un compuesto de mometasona, por ejemplo, furoato de mometasona, respecto a el al menos un compuesto de formoterol, por ejemplo, fumarato de formoterol dihidratado, esta normalmente en el intervalo de 100:1 a 10:1, preferentemente en el intervalo de 40:1 a 20:1.

El componente propulsor en la composición farmacéutica de la presente invención comprende 1,1-difluoroetano (R-152a). Por tanto, no excluimos la posibilidad de que el componente propulsor pueda incluir otros compuestos propulsores además del R-152a. Por ejemplo, el componente propulsor puede comprender adicionalmente uno o más compuestos propulsores hidrofluorocarbonados o hidrocarburos adicionales, p. ej., seleccionados entre R-227ea, R-134a, difluorometano (R-32), propano, butano, isobutano y éter dimetílico. Los propulsores adicionales preferentes son R-227ea y R-134a.

Si se incluye un compuesto propulsor adicional, como R-134a o R-227ea, al menos 90 % en peso, por ejemplo, del 90 al 99 % en peso, del componente propulsor debería ser R-152a. Preferentemente, el R-152a constituirá al menos un 95 % en peso, p. ej., un 95 a 99 % en peso y más preferentemente al menos un 99 % en peso del componente propulsor.

En una realización especialmente preferente, el componente propulsor consiste completamente en HFA-152a, de modo que la composición farmacéutica de la invención comprende HFA-152a como único propulsor. Con la expresión "consiste completamente en" no se excluye, por supuesto, la presencia de cantidades menores, por ejemplo, hasta unos cientos de partes por millón, de impurezas que pueden estar presentes después del método que se utiliza para fabricar el HFA-152a siempre que no afecten la idoneidad del propulsor en aplicaciones médicas. Preferentemente, el propulsor HFA-152a contendrá no más de 10 ppm, por ejemplo, de 0,5 a 10 ppm, más preferentemente no más de 5 ppm, por ejemplo de 1 a 5 ppm, de impurezas insaturadas, como fluoruro de vinilo, cloruro de vinilo, compuestos de fluoruro de vinilideno y clorofluoroetileno.

A partir de la discusión anterior será evidente que en una realización preferente de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(i) furoato de mometasona;
(ii) fumarato de formoterol dihidratado; y
(iii) un componente propulsor del cual al menos 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a).

En esta realización preferida, la composición farmacéutica preferentemente consiste esencialmente en y más preferentemente estar forma completamente por los tres componentes enumerados (i) a (iii). Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso de la composición farmacéutica consiste en los tres componentes enumerados (i) a (iii). Además, el componente propulsor consiste preferentemente esencialmente en y más preferentemente consiste completamente en 1,1-difluoroetano (R-152a). Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, más preferentemente al menos 98 % en peso y especialmente al menos 99 % en peso del componente propulsor consiste en R-152a. Además, Las cantidades de agua y oxígeno en la composición farmacéutica de esta realización preferente son como se discutió anteriormente.

La composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención comprende normalmente del 0,01 al 1,0 % en peso del al menos un compuesto de mometasona y del 99,0 al 99,99 % en peso del componente propulsor. Las composiciones anteriores comprenden del 0,05 a 0,5% en peso del al menos un compuesto de mometasona y de 99,5 a 99,95 % en peso del componente propulsor. Las composiciones farmacéuticas particularmente preferentes comprenden del 0,07 al 0,3 % en peso del al menos un compuesto de mometasona y del 99,7 al 99,93 % en peso del componente propulsor. Todos los porcentajes se basan en el peso total de las composiciones farmacéuticas.

La composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención comprende normalmente del 0,01 al 1,0 % en peso del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol combinado y del 99,0 al 99,99 % en peso del componente propulsor. Las composiciones preferidas comprenden del 0,05 al 0,5 % en peso del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol combinado y del 99,5 al 99,95 % en peso del componente propulsor. Las composiciones farmacéuticas particularmente las anteriores comprenden del 0,07 al 0,3 % en peso del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol combinado y del 99,7 al 99,93 % en peso del componente propulsor. Todos los porcentajes se basan en el peso total de las composiciones farmacéuticas.

Se ha encontrado que el uso de propulsores que comprenden 1,1-difluoroetano (R-152a) en composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de mometasona, como furoato de mometasona, ya sea solo o junto con un compuesto de formoterol, como fumarato de formoterol dihidratado, puede mejorar inesperadamente la estabilidad química de los compuestos de mometasona y formoterol en comparación con la estabilidad que exhiben en formulaciones conocidas que contienen R-134a o R-227ea como propulsor.

En consecuencia, en un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica que comprende un componente propulsor y al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y sus derivados farmacéuticamente aceptables, como sales farmacéuticamente aceptables de mometasona, profármacos de mometasona, solvatos de mometasona, solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de mometasona y solvatos de profármacos de mometasona que se disuelven o

suspenden en el componente propulsor, comprendiendo dicho método usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (R-152a).

La estabilidad química mejorada puede resultar, en particular, cuando la composición farmacéutica contiene menos de 500 ppm, preferentemente menos de 100 ppm, más preferentemente menos de 50 ppm, aún más preferentemente menos de 10 ppm y particularmente menos de 5 ppm de agua basándose en el peso total de la composición farmacéutica. Al referirse al contenido de agua de la composición farmacéutica, se hace referencia al contenido de agua libre en la composición y no a cualquier agua que esté presente en los compuestos farmacológicos hidratados que puedan usarse. En una realización especialmente preferente, la composición farmacéutica no contiene agua. Como alternativa, la composición farmacéutica mencionada en el tercer aspecto de la presente invención puede contener más de 0,5 ppm de agua, por ejemplo, más de 1 ppm, pero menos que las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil eliminar todo el agua de la composición y después retenerla en un estado libre de agua.

En la práctica, preparar una composición farmacéutica con los bajos niveles de agua mencionados anteriormente implica el uso de un componente propulsor con un contenido de agua adecuadamente bajo, ya que generalmente es el elemento de masa más grande en el dispositivo terminado, y después preparar la composición farmacéutica en condiciones adecuadamente secas, por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno seco. La preparación de composiciones farmacéuticas en condiciones secas es bien conocida y las técnicas involucradas son bien entendidas por los expertos en la materia. Otras etapas para obtener un bajo contenido de agua en el dispositivo terminado incluyen secar y almacenar el bote y los componentes de la válvula en una atmósfera con humedad controlada, por ejemplo, nitrógeno seco o aire, antes y durante el montaje del dispositivo. Si la composición farmacéutica contiene una cantidad significativa de etanol, entonces también puede ser importante controlar el contenido de agua del etanol, así como el propulsor, por ejemplo, secando para reducir el contenido de agua a niveles adecuadamente bajos. Las técnicas de secado adecuadas son bien conocidas por los expertos en la materia e incluyen el uso de un tamiz molecular u otro desecante inorgánico y procesos de secado por membrana.

En el método de estabilización del tercer aspecto de la presente invención, el compuesto de mometasona preferente es furoato de mometasona. Además, cantidades típicas y anteriores del compuesto de mometasona y el componente propulsor en el método de estabilización del tercer aspecto de la presente invención y adecuadas, composiciones típicas y anteriores para el componente propulsor son como se discutió anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención.

En los métodos de estabilización preferentes del tercer aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol y sus derivados farmacéuticamente aceptables, como sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, como sales de formoterol farmacéuticamente aceptables, profármacos de formoterol, solvatos de formoterol, solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol y solvatos de profármacos de formoterol. Cuando se incluye un compuesto de formoterol, los compuestos de formoterol adecuados y preferentes son como se describen para la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención.

En una realización, la composición farmacéutica en el tercer aspecto de la presente invención consiste esencialmente y más preferentemente consiste completamente en el componente(s) farmacológico(s) y el componente propulsor como se definió anteriormente. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, preferentemente al menos 98 % en peso, más preferentemente al menos 99 % en peso y especialmente al menos 99,9 % en peso de la composición farmacéutica consiste en los dos componentes.

La composición farmacéutica en el tercer aspecto de la invención también puede contener uno o ambos de un excipiente polar y un componente tensioactivo como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención. Los excipientes y tensioactivos polares adecuados y preferentes son como se discutió anteriormente para la composición farmacéutica del primer y segundo aspectos de la invención. Las cantidades típicas y preferentes del excipiente polar y el componente tensioactivo son como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención.

En un método de estabilización preferente en donde la composición farmacéutica también comprende al menos un compuesto de formoterol, la composición farmacéutica resultante después del almacenamiento, por ejemplo, en un recipiente de aluminio con o sin recubrimiento, a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses producirá menos del 1,0 % en peso, preferentemente menos del 0,8 % en peso, más preferentemente menos del 0,7 % en peso y aún más preferentemente menos del 0,6 % en peso de impurezas de la degradación del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol basándose en el peso total del al menos un compuesto de mometasona, el al menos un compuesto de formoterol y las impurezas.

En otro método de estabilización preferente en donde la composición farmacéutica también comprende al menos un compuesto de formoterol, la composición farmacéutica resultante después del almacenamiento, por ejemplo, en un recipiente de aluminio con o sin recubrimiento, a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 3 meses producirá

menos del 1,0 % en peso, preferentemente menos de 0. 8 % en peso, más preferentemente menos del 0,7 % en peso y aún más preferentemente menos del 0,5 % en peso de impurezas de la degradación del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol basándose en el peso total del al menos un compuesto de mometasona, el al menos un compuesto de formoterol y las impurezas.

Todavía en otro método de estabilización preferente en donde la composición farmacéutica también comprende al menos un compuesto de formoterol, al menos 97,0 % en peso y preferentemente al menos 97,5 % en peso del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol que está contenido originalmente en la composición farmacéutica inmediatamente después de la preparación estará presente en la composición después del almacenamiento, por ejemplo, en un recipiente de aluminio con o sin recubrimiento, a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

En otro método de estabilización preferente, al menos 97,0 % y preferentemente al menos 97,5 % de la actividad farmacéutica original de la composición se mantiene después del almacenamiento, por ejemplo, en un recipiente de aluminio con o sin recubrimiento, a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

La estabilidad mejorada que se observa según el método de la presente invención puede alcanzarse para composiciones que contienen un tensioactivo, tales como el ácido oleico, así como las que no tienen tensioactivo.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica que se proporcionan en el método de estabilización del tercer aspecto de la presente invención está libre de estabilizantes ácidos, como ácidos orgánicos e inorgánicos.

En consecuencia, una composición farmacéutica preferente del segundo aspecto de la presente invención es una que produce menos del 1,0 % en peso, preferentemente menos del 0,8 % en peso, más preferentemente menos del 0,7 % en peso y aún más preferentemente menos del 0,6 % en peso de impurezas totales de la degradación de los activos farmacéuticos, es decir, el al menos un compuesto de mometasona compound y el al menos un compuesto de formoterol, después del almacenamiento, por ejemplo, en un recipiente de aluminio con o sin recubrimiento, a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

Una composición farmacéutica preferente adicional del segundo aspecto de la presente invención es una que produce menos del 1,0 % en peso, preferentemente menos del 0,8 % en peso, más preferentemente menos del 0,7 % en peso y aún más preferentemente menos del 0,5 % en peso de impurezas totales de la degradación de los activos farmacéuticos, es decir, el al menos un compuesto de mometasona compound y el al menos un compuesto de formoterol, después del almacenamiento, por ejemplo, en un recipiente de aluminio con o sin recubrimiento, a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 3 meses.

El % en peso de impurezas indicadas anteriormente se basa en el peso total del al menos un compuesto de mometasona, el al menos un compuesto de formoterol (cuando está incluido) y las impurezas.

En una composición farmacéutica preferente adicional del segundo aspecto de la presente invención, al menos 97,0 % en peso y preferentemente al menos 97,5 % en peso del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol que están contenidos originalmente en la composición farmacéutica inmediatamente después de la preparación estará presente en la composición después del almacenamiento, por ejemplo, en un recipiente de aluminio con o sin recubrimiento, a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

En otra composición farmacéutica preferente del segundo aspecto de la presente invención, al menos el 97,0 % y preferentemente al menos el 97,5 % de la actividad farmacéutica original de la composición farmacéutica se retiene después del almacenamiento, por ejemplo, en un recipiente de aluminio con o sin recubrimiento, a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

La estabilidad mejorada que se observa para las composiciones farmacéuticas de la invención puede alcanzarse para composiciones que contienen un tensioactivo, como ácido oleico, tales como el ácido oleico, así como las que no tienen tensioactivo. Además, puede alcanzarse para composiciones que están libres de estabilizadores ácidos, como ácidos orgánicos e inorgánicos.

En referencia al almacenamiento de las composiciones farmacéuticas en los métodos de estabilización descritos anteriormente, se hace referencia, en particular, al almacenamiento de esas composiciones en recipientes de aluminio recubiertos o no recubiertos. Igualmente, en referencia al almacenamiento de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, se hace referencia, en particular, al almacenamiento en recipientes de aluminio con o sin recubrimiento.

Se ha encontrado que el uso de un propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a) en composiciones farmacéuticas libres de tensioactivos que contienen un compuesto de mometasona, como furoato de mometasona, un compuesto de formoterol, como fumarato de formoterol dihidratado, y el propulsor diseñado para administración usando un inhalador de dosis medida puede mejorar inesperadamente el rendimiento de aerosolización de la

composición farmacéutica cuando esa composición se administra desde el inhalador de dosis medida en comparación con el rendimiento que se observa cuando cualquiera de los HFA-134a o HFA-227ea se usa como propulsor. En particular, las fracciones de partículas finas de los compuestos de mometasona y formoterol en la dosis emitida comprenden normalmente al menos 30 % en peso y preferentemente al menos 35 % en peso de la dosis emitida de los compuestos de mometasona y formoterol. Aquí se hace referencia, en particular, a la dosis emitida que se observa inmediatamente después de que la composición farmacéutica se haya llenado en un bote de MDI y antes de cualquier almacenamiento a largo plazo.

En consecuencia, en un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para mejorar el rendimiento de aerosolización de una composición farmacéutica libre de tensioactivos que comprende un componente propulsor y un componente farmacológico que comprende al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona y al menos un formoterol compuesto seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, comprendiendo dicho método usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

La composición farmacéutica en el método del cuarto aspecto de la presente invención puede ser una suspensión o una solución, pero normalmente es una suspensión.

En una realización preferente del cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para mejorar el rendimiento de aerosolización de una composición farmacéutica libre de tensioactivo que comprende un componente propulsor y un componente farmacológico que comprende al menos un compuesto de mometasona y al menos un compuesto de formoterol como se define en el presente documento, comprendiendo dicho método usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a) y proporcionar una composición farmacéutica que cuando se administra desde un inhalador de dosis medida produce fracciones de partículas finas tanto del al menos un compuesto de mometasona como del al menos un compuesto de formoterol que son al menos 30 % en peso y preferentemente al menos 35 % en peso de las dosis emitidas del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol. Aquí se hace referencia, en particular, a la dosis emitida que se observa inmediatamente después de que la composición farmacéutica se haya llenado en un bote de MDI y antes de cualquier almacenamiento a largo plazo.

El aumento de la fracción de partículas finas de la dosis emitida es altamente beneficioso, porque son las finas partículas de fármaco las que pueden penetrar en los conductos bronquiolares profundos y los conductos alveolares pulmonares para maximizar el alivio de los efectos de un ataque de asma o EPOC.

La fracción de partículas finas es un término ampliamente reconocido en la técnica. Es una medida de la fracción de masa de partículas de aerosol emitidas que tienen un diámetro inferior a 5 µm, que generalmente se acepta como el intervalo de tamaños de partícula más deseable para administración eficaz de fármacos alveolares.

En el método del cuarto aspecto de la presente invención, los compuestos de mometasona adecuados y preferentes y los compuestos de formoterol adecuados y preferentes son como se describieron anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención. Además, cantidades típicas y preferentes de los componentes del fármaco y el componente propulsor en el método del cuarto aspecto de la presente invención y composiciones adecuadas, típicas y preferentes para el componente propulsor son como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención.

En una realización, la composición farmacéutica en el cuarto aspecto de la presente invención consiste esencialmente en y más preferentemente consiste completamente en los componentes del fármaco y el componente propulsor como se definió anteriormente. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, preferentemente al menos 98 % en peso, más preferentemente al menos 99 % en peso y especialmente al menos 99,9 % en peso de la composición farmacéutica consiste en los dos componentes.

La composición farmacéutica en el cuarto aspecto de la invención también puede contener un excipiente polar como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención. Los excipientes polares adecuados y preferentes son como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención. Las cantidades típicas y preferentes del excipiente polar son como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica que se proporciona en el método del cuarto aspecto de la presente invención está libre de estabilizantes ácidos, como ácidos orgánicos e inorgánicos.

También se ha encontrado que el uso de un propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a) en composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de mometasona, como furoato de mometasona, un compuesto de formoterol, como fumarato de formoterol dihidratado, y el propulsor que se diseñan para administrarse usando un inhalador de dosis medida puede mejorar inesperadamente el rendimiento de aerosolización de la

composición farmacéutica después del almacenamiento cuando esa composición se administra desde el inhalador de dosis medida en comparación con el rendimiento que se observa cuando HFA-134a o HFA-227ea se usa como propulsor.

En consecuencia, en un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para mejorar el rendimiento de la aerosolización después del almacenamiento, por ejemplo, en recipientes de aluminio con o sin recubrimiento, de una composición farmacéutica que comprende un componente propulsor y un componente farmacológico que comprende al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona y al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, comprendiendo dicho método usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

La composición farmacéutica en el método del quinto aspecto de la presente invención puede ser una suspensión o una solución, pero normalmente es una suspensión.

El aumento de la fracción de partículas finas de la dosis emitida después del almacenamiento a largo plazo es altamente beneficioso. Como se explicó anteriormente, las partículas farmacológicas finas son las que pueden penetrar en los conductos bronquiolares profundos y los conductos alveolares pulmonares para maximizar el alivio de los efectos de un ataque de asma o EPOC. Por tanto, retener una fracción alta de partículas finas después del almacenamiento significa que el usuario del MDI aún debe recibir una dosis médicamente satisfactoria del fármaco a pesar de que haya transcurrido un periodo de tiempo significativo desde que se preparó por primera vez la composición farmacéutica.

En el método del quinto aspecto de la presente invención, los compuestos de mometasona adecuados y preferentes y los compuestos de formoterol adecuados y preferentes son como se describieron anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención. Además, cantidades típicas y preferentes de los fármacos y el componente propulsor en el método del quinto aspecto de la presente invención y composiciones adecuadas, típicas y preferentes para el componente propulsor son como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención.

En una realización, la composición farmacéutica en el quinto aspecto de la presente invención consiste esencialmente en y más preferentemente consiste completamente en los fármacos y el componente propulsor como se definió anteriormente. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, preferentemente al menos 98 % en peso, más preferentemente al menos 99 % en peso y especialmente al menos 99,9 % en peso de la composición farmacéutica consiste en los dos componentes.

La composición farmacéutica en el quinto aspecto de la invención también puede contener uno o ambos de un excipiente polar y un componente tensioactivo como se discutió anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención. Los excipientes y tensioactivos polares adecuados y preferentes son como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención. Las cantidades típicas y preferentes del excipiente polar y el componente tensioactivo son como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica que se proporciona en el método del quinto aspecto de la presente invención está libre de estabilizantes ácidos, como ácidos orgánicos e inorgánicos.

Se ha encontrado que el uso de propulsores que comprenden 1,1-difluoroetano (HFA-152a) en composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de mometasona como se define en el presente documento, opcionalmente junto con un compuesto de formoterol como se define en el presente documento, que se dispersa o suspende en el propulsor puede aumentar inesperadamente el tiempo que tarda el fármaco(s) en forma de partículas en sedimentarse después de una dispersión completa en el propulsor en comparación con los tiempos de sedimentación que se observan cuando se usa HFA-134a o HFA-227ea como propulsor. En consecuencia, en un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para aumentar el tiempo de sedimentación de una composición farmacéutica que comprende un componente propulsor y un componente farmacológico suspendido en el componente propulsor que comprende al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona, opcionalmente junto con al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, comprendiendo dicho método usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

En una realización preferente del sexto aspecto de la presente invención, el tiempo de sedimentación es de al menos 2,0 minutos después de la dispersión completa en el propulsor que contiene HFA-152a, más preferentemente al menos 2,5 minutos, aún más preferentemente al menos 3,0 minutos.

En el método del sexto aspecto de la presente invención, los compuestos de mometasona adecuados y preferentes y los compuestos de formoterol adecuados y preferentes son como se describieron anteriormente para las

composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la presente invención. Además, las cantidades típicas y preferentes del fármaco s) y el componente propulsor en el método del sexto aspecto de la presente invención y composiciones adecuadas, típicas y preferentes para el componente propulsor son como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención.

En una realización, la composición farmacéutica en el sexto aspecto de la presente invención consiste esencialmente y más preferentemente consiste enteramente en el fármaco(s) y el componente propulsor como se definió anteriormente. Por la expresión "consiste esencialmente en", los inventores quieren decir que al menos un 95 % en peso, preferentemente al menos 98 % en peso, más preferentemente al menos 99 % en peso y especialmente al menos 99,9 % en peso de la composición farmacéutica consiste en los dos componentes.

La composición farmacéutica en el sexto aspecto de la invención también puede contener uno o ambos de un excipiente polar y un componente tensioactivo como se discutió anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención. Los excipientes y tensioactivos polares adecuados y preferentes son como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención. Las cantidades típicas y preferentes del excipiente polar y el componente tensioactivo son como se discutió anteriormente para las composiciones farmacéuticas del primer y segundo aspectos de la invención.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica que se proporciona en el método del sexto aspecto de la presente invención está libre de estabilizantes ácidos, como ácidos orgánicos e inorgánicos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención encuentran una utilidad particular en la administración de los compuestos de mometasona y formoterol (cuando se incluyen) desde recipientes de aerosol presurizados, p. ej., usando un inhalador de dosis medida (IDM). Para esta aplicación, las composiciones farmacéuticas están contenidas en los recipientes de aerosol presurizados y el propulsor R-152a funciona para administrar el fármaco como un aerosol fino.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender uno o más aditivos del tipo que se usan convencionalmente en formulaciones farmacológicas para MDI presurizados, tales como lubricantes de válvulas. Cuando se incluyen otros aditivos en las composiciones farmacéuticas, se usan normalmente en cantidades que son convencionales en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se almacenan normalmente en recipientes o botes presurizados que se deben usar en asociación con un dispositivo de entrega de medicación. Cuando se almacena de este modo, las composiciones farmacéuticas son normalmente un líquido. En una realización preferida, el recipiente presurizado está diseñado para su uso en un inhalador de dosis medida (IDM). En una realización particularmente preferida, el recipiente presurizado es un bote de aluminio recubierto o un bote de aluminio sin recubrimiento, especialmente el último dado es más barato y fácil de usar.

En consecuencia, un séptimo aspecto de la presente invención proporciona un recipiente presurizado que contiene una composición farmacéutica del primer o segundo aspecto de la presente invención. En un octavo aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de entrega de medicación, especialmente un inhalador de dosis medida, que tiene un recipiente presurizado que contiene la composición farmacéutica del primer o segundo aspecto de la presente invención.

El inhalador de dosis medida comprende normalmente un conjunto de boquilla y válvula que está engarzado en un recipiente que contiene la composición farmacéutica a administrar. Para proporcionar un sello entre el recipiente y el conjunto de boquilla/válvula se utiliza una junta elastomérica. Los materiales elastoméricos de junta preferentes son EPDM, clorobutilo, cauchos de copolímero de bromobutilo y cicloolefina, ya que pueden exhibir una buena compatibilidad con HFA-152a y también proporcionan una buena barrera para prevenir o limitar la penetración de HFA-152a desde el recipiente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para uso en medicina para tratar a un paciente que padece o es probable que sufra un trastorno respiratorio y especialmente asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En consecuencia, también se describe un procedimiento para tratar a un paciente que sufre o puede sufrir de un trastorno respiratorio, especialmente asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica del primer o segundo aspecto de la invención. Las composiciones farmacéuticas se administran preferentemente al paciente usando un MDI.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante una simple operación de mezcla en donde el al menos un compuesto de mometasona, el al menos un compuesto de formoterol cuando está incluido, el propulsor que contiene R-152a y cualquier otro componente opcional se mezclan en las proporciones requeridas en un recipiente de mezcla adecuado. La mezcla se puede promover por agitación como es común en la técnica.

Convenientemente, el propulsor que contiene R-152a se licua para facilitar la mezcla. Si la composición farmacéutica se prepara en un vaso de mezclado separado, entonces se puede transferir a recipientes presurizados para su almacenamiento, tales como recipientes presurizados que se usan como parte de los dispositivos de entrega de medicación y especialmente los IDM.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden preparar dentro de los límites de un recipiente presurizado, tal como un bote o vial de aerosol, de los que las composiciones se liberan en última instancia como un pulverizador de aerosol usando un dispositivo de entrega de medicación, tal como un IDM. En este método, una cantidad pesada del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol cuando se incluyen se introducen en el recipiente abierto. Después se acopla una válvula sobre el recipiente y el componente propulsor que contiene R-152a, en forma líquida, se introduce a través de la válvula en el recipiente a presión, opcionalmente después de primero evacuar el recipiente a través de la válvula. Un componente tensioactivo y cualquier otro componente opcional se pueden mezclar con la mometasona o, como alternativa, introducirse en el recipiente después de que la válvula haya sido instalada, ya sea solo o como una premezcla con el componente propulsor. Toda la mezcla se puede tratar para dispersar los fármacos en la mezcla, p. ej., mediante agitación vigorosa o usando un baño ultrasónico. Los recipientes adecuados pueden estar hechos de plástico, metal, por ejemplo, aluminio o vidrio. Los recipientes preferentes están hechos de metal, especialmente aluminio que puede estar recubierto o no. Los recipientes de aluminio sin recubrimiento son especialmente preferentes ya que son más baratos y fáciles de usar.

El recipiente puede llenarse con composición farmacéutica suficiente para proporcionar una pluralidad de dosis. Los botes de aerosol presurizados que se usan en MDI contienen normalmente de 50 a 150 dosis individuales.

La presente invención se ilustra ahora pero no está limitada por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Una serie de experimentos se realizaron para investigar el rendimiento de la aerosolización *in vitro* de formulaciones farmacéuticas de furoato de mometasona y fumarato de formoterol dihidratado administradas desde un inhalador de dosis medida (MDI) utilizando HFA-227ea o HFA-152a como propulsor después de la preparación inicial y después del almacenamiento en condiciones de almacenamiento con estrés.

Las formulaciones farmacéuticas de furoato de mometasona micronizado (0,17 % p/p), fumarato de formoterol micronizado dihidratado (0,01 % p/p), etanol (2,70 % p/p) y opcionalmente ácido oleico (1,70 % p/p) se prepararon en HFA-227ea o HFA-152a (Mexichem, Reino Unido) con el propulsor formando el resto. El ácido oleico (si estuviera incluido) se mezcló primero con el etanol. Los fármacos se pesaron directamente en un recipiente de vidrio al que se añadió la mezcla de etanol o etanol/ácido oleico. Esta mezcla se homogeneizó después usando una mezcladora Silverson LS5 a 4000 rpm durante 20 minutos. La suspensión se distribuyó después en botes de aluminio y botes de acero inoxidable recubiertos de 14 ml. Después, los botes se acoplaron con una válvula de 50 µl (Aptar, Francia), tras lo cual el propulsor se introdujo en las latas a través de la válvula utilizando un conector/carga manual Pamasol (Pamasol, Suiza). Finalmente, Los recipientes se sonicaron durante 20 minutos para ayudar a la dispersión de los fármacos en la suspensión.

El rendimiento de la aerosolización *in vitro* de las formulaciones se probó inmediatamente después de la preparación (tiempo t = cero) con un impactador de próxima generación utilizando el método que se describe a continuación. Las formulaciones se almacenaron después en condiciones de almacenamiento de estrés (válvula hacia abajo) a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 1 mes y 3 meses. Después de almacenar durante 1 mes y 3 meses en condiciones de almacenamiento de estrés, el rendimiento de la aerosolización *in vitro* de las formulaciones farmacéuticas se probó nuevamente como antes con un impactador de próxima generación utilizando el método que se describe a continuación.

El Impactador de Nueva Generación (NGI, Copley Scientific, Nottingham Reino Unido) se conectó a una bomba de vacío (GE Motors, NJ, EE.UU.). Antes del ensayo, las copas del sistema NGI se revistieron con aceite de silicona al 1 % v/v en hexano para eliminar el rebote de partículas. Para cada experimento, se descargaron tres impulsos de la válvula en el NGI a 30 $l.min^{-1}$ según las pautas de farmacopea. Después de aerosolización, el aparato NGI se desmanteló y el impulsor y cada parte del NGI se lavaron en volúmenes conocidos de la fase móvil de HPLC. La masa de fármaco depositada en cada parte del NGI se determinó por HPLC. Este protocolo se repitió tres veces para cada recipiente, tras lo cual, la dosis de partículas finas (FPD) y la fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}) se determinaron.

Para determinar el contenido del fármaco después de los estudios de aerosolización se usó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Para el análisis se usó una columna Accucore Phenyl-X de 100 mm x 3,0 mm con un tamaño de partícula de 2,6 µm. La columna se mantuvo a 40 °C y se acopló a un detector UV que funciona a una longitud de onda de 250 nm. El inyector automático se hizo funcionar a temperatura ambiente y se inyectaron muestras de 100 µl en la columna para los análisis. El tiempo de ejecución fue de 27 minutos y el caudal de 0,55 ml/minuto. Las condiciones cromatográficas se muestran en las Tablas 1 y 2 a continuación.

Tabla 1

Fármaco	Caudal de la Bomba ($ml.min^{-1}$)	Fase móvil (elución en gradiente)	Longitud de onda UV (nm)	Temperatura de la Columna (°C)
Furoato de mometasona y fumarato de formoterol dihidratado	0,55	Fase móvil A: Solución acuosa de formiato de amonio ajustada a pH 3,0 con ácido fórmico Fase Móvil B: Acetonitrilo	250	40

La composición de la fase móvil se varió como se muestra en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Tiempo (minutos)	Volumen % Fase Móvil A	Volume % Fase Móvil B
0,0	90	10
16,0	0	100
20,0	0	100
20,1	90	10
25,0	90	10

Los resultados se muestran en la Tablas 3A, 3B, 4A, 4B, 5A y 5B a continuación.

Tabla 3A. Rendimiento de aerosolización *in vitro* de mometasona emitida desde formulaciones de combinación de MDI de mometasona y formoterol en HFA-227ea y HFA-152a con y sin ácido oleico tal como se caracteriza mediante la dosis emitida, dosis de partículas finas, diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DTG).

	HFA 227ea	HFA 227ea (No Oleico)	HFA 152a	HFA 152a (No Oleico)
Dosis Emitida/µg	97,8 (0,5)	93,0 (4,5)	99,1 (0,8)	98,5 (1,9)
Dosis Partícula Fina/µg	33,8 (0,9)	26,1 (0,5)	37,5 (1,8)	35,6 (0,7)
MMAD ± GSD	3,28 (1,82)	3,50 (1,91)	3,37 (1,83)	3,32 (1,82)

Tabla 3B. Rendimiento de aerosolización *in vitro* de formoterol emitida desde formulaciones de combinación de MDI de mometasona y formoterol en HFA-227ea y HFA-152a con y sin ácido oleico tal como se caracteriza mediante la dosis emitida, dosis de partículas finas, diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DTG).

	HFA 227ea	HFA 227ea (No Oleico)	HFA 152a	HFA 152a (No Oleico)
Dosis Emitida/µg	4,8 (0,1)	4,7 (0,2)	4,7(0,1)	4,6 (0,2)
Dosis Partícula Fina/µg	1,9 (0,2)	1,3 (0,1)	1,9 (0,1)	1,9 (0,1)
MMAD ± GSD	3,14 (2,04)	3,43 (2,11)	3,21 (2,00)	3,17(1,99)

Tabla 4A. Rendimiento de aerosolización *in vitro* de mometasona emitida desde formulaciones de combinación de MDI de mometasona y formoterol en HFA-227ea y HFA-152a con ácido oleico tal como se caracteriza mediante la dosis emitida, dosis de partículas finas, fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}), diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DTG). Estos datos son en Tcero, T = 1 Mes @ 40 °C/75 % HR válvula cerrada y T = 3 Meses @ 40 °C/75 % HR válvula cerrada.

	HFA 227 - Tcero	**HFA 227 - 1M@40/75**	**HFA 227 - 3M@40/75**	**152a - Tcero**	**152a - 1M@40/75**	**152a - 3M@40/75**
Dosis emitida (µg)	97,8 ± 0,5	95,1 ± 0,5	91,6 ± 0,2	99,1 ± 0,8	95,8 ± 0,5	99,8 ± 0,9
Dosis Partícula Fina (µg)	33,8 ± 0,9	34,2 ± 0,3	27,7 ± 0,5	37,5 ± 1,8	39,0 ± 1,5	32,5 ± 1,1
FPF_{ED}(%)	34,6	36,0	30,2	37,8	40,7	32,6
MMAD (µm)	3,28	3,33	3,68	3,37	3,42	3,49
DTG	1,82	1,82	1,76	1,83	1,82	1,81

Tabla 4B. Rendimiento de aerosolización *in vitro* de mometasona emitida desde formulaciones de combinación de MDI de mometasona y formoterol en HFA-227ea y HFA-152a sin ácido oleico tal como se caracteriza mediante la dosis emitida, dosis de partículas finas, fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}), diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DTG). Estos datos son en Tcero, T = 1 Mes @ 40 °C/75 % HR válvula cerrada y T =3 Meses @ 40 °C/75 % HR válvula cerrada.

	HFA 227 - Tcero	**HFA 227 - 1M@40/75**	**HFA 227 - 3M@40/75**	**152a - Tcero**	**152a - 1M@40/75**	**152a - 3M@40/75**
Dosis emitida (µg)	93,0 ± 4,5	89,3 ± 0,7	89,5 ± 0,7	98,5 ± 1,9	98,6 ± 0,9	98,8 ± 1,1
Dosis Partícula Fina (µg)	26,1 ± 0,5	21,4 ± 0,7	18,4 ± 0,8	35,6 ± 0,7	34,7 ± 1,9	32,5 ± 1,9
FPF_{ed}(%)	28,1	24,0	20,6	36,1	35,2	32,9
MMAD (µm)	3,50	3,78	3,78	3,32	3,26	3,49
DTG	1,91	1,86	1,89	1,82	1,86	1,82

Tabla 5 A. Rendimiento de aerosolización *in vitro* de formoterol emitida desde formulaciones de combinación de MDI de mometasona y formoterol en HFA-227ea y HFA-152a con ácido oleico tal como se caracteriza mediante la dosis emitida, dosis de partículas finas, fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}), diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DTG). Estos datos son en Tcero, T = 1 Mes @ 40 °C/75 % HR válvula cerrada y T = 3 Meses @ 40 °C/75 % HR válvula cerrada.

	HFA 227 - Tcero	**HFA 227 - 1M@40/75**	**HFA 227 - 3M@40/75**	**152a - Tcero**	**152a - 1M@40/75**	**152a - 3M@40/75**
Dosis emitida (µg)	4,8 ± 0,1	4,1 ± 0,2	4,9 ± 0,3	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,2	4,9 ± 0,1
Dosis Partícula Fina (µg)	1,9 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,1 ± 0,2
FPF_{ED}(%)	39,6	39,0	28,6	40,4	41,7	42,9
MMAD (µm)	3,14	3,44	3,62	3,21	3,48	3,49
DTG	2,04	2,01	1,96	2,00	2,00	1,96

Tabla 5 B. Rendimiento de aerosolización *in vitro* de formoterol emitida desde formulaciones de combinación de MDI de mometasona y formoterol en HFA-227ea y HFA-152a sin ácido oleico tal como se caracteriza mediante la dosis emitida, dosis de partículas finas, fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF_{ED}), diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y desviación estándar geométrica (DTG). Estos datos son en Tcero, T = 1 Mes @ 40 °C/75 % HR válvula cerrada y T = 3 Meses @ 40 °C/75 % HR válvula cerrada.

	HFA 227 - Tcero	HFA 227 - 1M@40/75	HFA 227 - 3M@40/75	152a - Tcero	152a - 1M@40/75	152a - 3M@40/75
Dosis emitida (µg)	4,7 ± 0,1	4,5 ± 0,1	4,2 ± 0,3	4,6 ± 0,2	4,9 ± 0,3	4,9 ± 0,3
Dosis Partícula Fina (µg)	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,2
FPF_{ED}(%)	27,7	22,2	19,0	41,3	42,9	40,8
MMAD (µm)	3,43	3,59	4,08	3,17	3,17	3,23
DTG	2,11	2,09	2,00	1,99	2,13	2,00

En las tablas anteriores puede observarse que cuando se usó HFA-227ea como propulsor, la omisión del ácido oleico dio como resultado una reducción sustancial de la dosis emitida y la dosis de partículas finas. Por el contrario, cuando se usó HFA-152a como propulsor, el rendimiento de la aerosolización fue similar con y sin ácido oleico. Además, las formulaciones con HFA-152a fueron mucho más estables en condiciones de envejecimiento acelerado con las formulaciones exhibiendo un mejor rendimiento de aerosolización que las formulaciones con HFA-227ea, especialmente cuando el ácido oleico se omitió de las formulaciones.

Ejemplo 2

La estabilidad química de furoato de mometasona y fumarato de formoterol dihidratado en HFA-227ea y HFA-152a con y sin ácido oleico se investigó en el momento cero (T = 0) y después del almacenamiento, válvula cerrada, durante 1 mes (T = 1M) y 3 meses (T = 3M) a 40 ° C y 75 % de humedad relativa (HR) y a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR) en latas de aluminio y acero. Las formulaciones farmacológicas se prepararon como se describe en el Ejemplo 1 anterior y se analizaron usando la técnica de HPLC descrita en el Ejemplo 1 anterior.

Los resultados de la investigación de la estabilidad química de las formulaciones farmacológicas combinadas de furoato de mometasona (MMF) y fumarato de formoterol dihidratado (FFD) en HFA-152a y HFA-227ea se muestran en las Tablas 6 a 9 a continuación.

Tabla 6. Perfil de estabilidad química de formulaciones de mometasona (MMF)/formoterol (FFD) en HFA-227ea con ácido oleico en el punto temporal inicial, T = 1 Mes y 3 Meses a 25 °C/60 % HR y 40 °C /75 % HR.

Punto temporal	API	% de ensayo (LC)	% Imps Totales (MMF+FFD)
Punto temporal Inicial	MMF	99,2	N.D.
	FFD	99,5	
T=1 M@25/60	MMF	98,9	0,18
	FFD	97,5	
T=1 M@40/75	MMF	98,7	0,32
	FFD	98,3	
T = 3M@25/60	MMF	98,5	1,56
	FFD	97,6	
T = 3M@40/75	MMF	97,1	2,05
	FFD	95,4	

Tabla 7. Perfil de estabilidad química de formulaciones de mometasona (MMF)/formoterol (FFD) en HFA-227ea sin ácido oleico en el punto temporal inicial, T = 1 Mes y 3 Meses a 25 °C/60 % HR y 40 °C /75 % HR.

Punto temporal	API	% de ensayo (LC)	% Imps Totales (MMF+FFD)
Punto temporal Inicial	MMF	99,8	N.D.
	FFD	99,2	
T = 1M@25/60	MMF	98,1	0,32
	FFD	97,4	
T = 1M@40/75	MMF	97,5	1,69
	FFD	96,4	
T = 3M@25/60	MMF	97,5	2,89
	FFD	92,6	
T = 3M@40/75	MMF	97,0	3,55
	FFD	91,8	

Tabla 8. Perfil de estabilidad química de formulaciones de mometasona (MMF)/formoterol (FFD) en HFA-152a con ácido oleico en el punto temporal inicial, T = 1 Mes y 3 Meses a 25 °C/60 % HR y 40 °C /75 % HR.

Punto temporal	API	% de ensayo (LC)	% Imps Totales (MMF+FFD)
Punto temporal Inicial	MMF	99,2	N.D.
	FFD	99,5	
T=1 M@25/60	MMF	99,9	0,09
	FFD	98,5	
T=1 M@40/75	MMF	99,2	0,15
	FFD	99,4	
T = 3M@25/60	MMF	98,3	0,48
	FFD	98,7	
T = 3M@40/75	MMF	98,5	0,55
	FFD	97,6	

Tabla 9. Perfil de estabilidad química de formulaciones de mometasona (MMF)/formoterol (FFD) en HFA-152a sin ácido oleico en el punto temporal inicial, T = 1 Mes y 3 Meses a 25 °C/60 % HR y 40 °C /75 % HR.

Punto temporal	API	% de ensayo (LC)	% Imps Totales (MMF+FFD)
Punto temporal Inicial	MMF	99,8	N.D.
	FFD	99,9	
T=1 M@25/60	MMF	99,5	N.D.
	FFD	98,3	
T=1 M@40/75	MMF	99,5	0,11
	FFD	99,7	
T = 3M@25/60	MMF	99,1	0,32
	FFD	98,4	
T = 3M@40/75	MMF	98,3	0,49
	FFD	98,2	

A partir de los datos en las Tablas 6 a 9 anteriores puede observarse que las formulaciones farmacéuticas de furoato

de mometasona y fumarato de formoterol dihidratado exhiben una estabilidad química superior cuando se mezclan junto con HFA-152a como propulsor de aerosolización.

Ejemplo 3

Las formulaciones que contenían furoato de mometasona y fumarato de formoterol dihidratado y HFA-227ea o HFA-152a se prepararon en viales de PET y la estabilidad de la suspensión de las formulaciones se determinó usando un Turbiscan MA 2000. El instrumento Turbiscan tiene un cabezal de lectura que se mueve a lo largo de una celda de vidrio de fondo plano, cilíndrica de 5 ml, y toma lecturas de luz transmitida y retrodispersada cada 40 µm en una altura máxima de muestra de 80 mm. El cabezal de lectura utiliza una fuente de luz en el infrarrojo cercano pulsada y dos detectores síncronos. El detector de transmisión recoge la luz transmitida a través del tubo de suspensión a 0° y el detector de dispersión posterior recibe la luz de regreso por el producto a 135°.

La sedimentación y el tamaño de los flóculos para las diferentes formulaciones se muestran en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10. Perfiles de estabilidad de suspensión de mometasona (MMF) y formoterol (FFD) en formulaciones combinadas de mometasona/formoterol en HFA-227ea y HFA-152a con y sin ácido oleico (OA).

Formulación	Tamaño de partida (micrómetros)	Tiempo de sedimentación (minutos)
MMF/FFD, Etanol, OA y HFA-227ea	3,82	1,85
MMF/FFD, Etanol, OA y HFA-152a	3,42	3,55
MMF/FFD, Etanol y HFA-227ea	5,89	<0,5
MMF/FFD, Etanol y HFA-152a	3,39	4,05

A partir de los datos en la Tabla 10 anterior puede observarse que las formulaciones farmacéuticas de furoato de mometasona y fumarato de formoterol dihidratado exhiben un rendimiento de sedimentación notablemente superior cuando se mezclan junto con HFA-152a como propulsor de aerosolización.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

(i) al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona; y
(ii) un componente propulsor del cual al menos el 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (R-152a).

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el al menos un compuesto de mometasona es furoato de mometasona.

3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el al menos un compuesto de mometasona está en una forma micronizada.

4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que además comprende (iii) al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol, y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol están cada uno en una forma micronizada.

6. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 4 o 5 que después de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses producía menos del 1,0 % en peso, preferentemente menos del 0,8 % en peso, más preferentemente menos del 0,7 % en peso y aún más preferentemente menos del 0,6 % en peso de impurezas de la degradación del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol basándose en el peso total del al menos un compuesto de mometasona, el al menos un compuesto de formoterol y las impurezas.

7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde al menos el 97,0 % en peso y preferentemente al menos el 97,5 % en peso del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol que están contenidos originalmente en la composición farmacéutica inmediatamente después de la preparación estarán presentes en la composición después de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, que cuando se administra desde un inhalador de dosis medida produce fracciones de partículas finas tanto del al menos un compuesto de mometasona como del al menos un compuesto de formoterol que son al menos el 30 % en peso y preferentemente al menos el 35 % en peso de las dosis emitidas del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol incluso en ausencia de un tensioactivo.

9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende un componente tensioactivo, preferentemente un componente tensioactivo que comprende ácido oleico.

10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que está libre de tensioactivo.

11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende etanol.

12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que está libre de etanol.

13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos el 95 % en peso y preferentemente al menos el 99 % en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (R-152a).

14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente propulsor contiene de 0,5 a 10 ppm, por ejemplo de 1 a 5 ppm, de impurezas insaturadas.

15. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición contiene más de 0,5 ppm y menos de 500 ppm, preferentemente menos de 100 ppm, más preferentemente menos de 50 ppm, particularmente menos de 10 ppm y especialmente menos de 5 ppm de agua basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición contiene más de 0,5 ppm y menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, más preferentemente menos de 100 ppm y particularmente menos de 50 ppm de oxígeno basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

17. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que está libre de una o ambas

de microestructuras perforadas y estabilizantes ácidos.

18. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 que consiste completamente en los tres componentes (i), (ii) y (iii).

19. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de suspensión y en donde las partículas farmacológicas en la suspensión necesitan al menos 2,0 minutos, preferentemente al menos 2,5 minutos y más preferentemente al menos 3,0 minutos para sedimentar después de la dispersión completa en el propulsor que contiene HFA-152a.

20. Un recipiente sellado que es un recipiente de aerosol presurizado para uso con un inhalador de dosis medida (MDI) que contiene una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

21. Un inhalador de dosis medida (MDI) equipado con un recipiente sellado como se reivindica en la reivindicación 20.

22. Un método para estabilizar una composición farmacéutica que comprende un propulsor, al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona y opcionalmente al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol que se disuelven o suspenden en el propulsor, comprendiendo dicho método usar como propulsor un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (R-152a).

23. El método de la reivindicación 22, en donde la composición farmacéutica incluye al menos un compuesto de formoterol.

24. El método de la reivindicación 23, en donde el al menos un compuesto de formoterol es fumarato de formoterol dihidratado.

25. El método de las reivindicaciones 23 o 24, en donde la composición farmacéutica resultante después de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses producirá menos del 1,0 % en peso, preferentemente menos del 0,8 % en peso, más preferentemente menos del 0,7 % en peso y aún más preferentemente menos del 0,6 % en peso de impurezas de la degradación del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol basándose en el peso total del al menos un compuesto de mometasona, el al menos un compuesto de formoterol y las impurezas.

26. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde al menos el 97,0 % en peso y preferentemente al menos el 97,5 % en peso del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol que están contenidos originalmente en la composición farmacéutica inmediatamente después de la preparación estarán presentes en la composición después de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

27. Un método para aumentar el tiempo de sedimentación de una composición farmacéutica que comprende un componente propulsor y un componente farmacológico que comprende al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona y opcionalmente al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol, y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol que está/están suspendidos en el componente propulsor, comprendiendo dicho método usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

28. El método de la reivindicación 27, en donde las partículas farmacológicas en suspensión necesitan al menos 2,0 minutos, preferentemente al menos 2,5 minutos y más preferentemente al menos 3,0 minutos para sedimentar después de la dispersión completa en el propulsor que contiene HFA-152a.

29. El método de las reivindicaciones 27 o 28, en donde la composición farmacéutica incluye al menos un compuesto de formoterol.

30. El método de la reivindicación 29, en donde el al menos un compuesto de formoterol es fumarato de formoterol dihidratado.

31. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30, en donde el al menos un compuesto de mometasona es furoato de mometasona.

32. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 31, en donde al menos el 90 % en peso, preferentemente al menos el 95 % en peso y más preferentemente al menos el 99 % en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (R-152a).

33. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, en donde la composición farmacéutica además comprende un componente tensioactivo, preferentemente un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona, tensioactivos de polietilenglicol, ácido oleico y lecitina.

34. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, en donde la composición farmacéutica comprende además un excipiente polar, preferentemente etanol.

35. Un método para mejorar el rendimiento de aerosolización de una composición farmacéutica libre de tensioactivos que comprende un componente propulsor y un componente farmacológico que comprende al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona y al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, comprendiendo dicho método usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

36. El método de la reivindicación 35, en donde el método proporciona una composición farmacéutica que cuando se administra desde un inhalador de dosis medida produce fracciones de partículas finas tanto del al menos un compuesto de mometasona como del al menos un compuesto de formoterol que son al menos el 30 % en peso y preferentemente al menos el 35 % en peso de las dosis emitidas del al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol.

37. Un método para mejorar el rendimiento de aerosolización después del almacenamiento de una composición farmacéutica que comprende un componente propulsor y un componente farmacológico que comprende al menos un compuesto de mometasona seleccionado entre mometasona y furoato de mometasona y al menos un compuesto de formoterol seleccionado entre formoterol, sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, solvatos de formoterol y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de formoterol, comprendiendo dicho método usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

38. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en donde el al menos un compuesto de mometasona es furoato de mometasona.

39. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, en donde el al menos un compuesto de formoterol es fumarato de formoterol dihidratado.

40. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, en donde el al menos un compuesto de mometasona y el al menos un compuesto de formoterol están cada uno en una forma micronizada.

41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40, en donde al menos el 90 % en peso, preferentemente al menos el 95 % en peso y más preferentemente al menos 99 % en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (R-152a).

42. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 41, en donde la composición farmacéutica además comprende un componente tensioactivo, preferentemente un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo seleccionado entre polivinilpirrolidona, tensioactivos de polietilenglicol, ácido oleico y lecitina.

43. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42, en donde la composición farmacéutica comprende además un excipiente polar, preferentemente etanol.

44. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, en donde la composición farmacéutica se estabiliza en comparación con una composición farmacéutica que usa 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227ea) como propulsor pero que por lo demás es idéntica.

45. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, en donde el tiempo de sedimentación de la composición farmacéutica aumenta en comparación con una composición farmacéutica que usa 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA- 227ea) como propulsor, pero que por lo demás es idéntica.

46. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 43, en donde el rendimiento de aerosolización de la composición farmacéutica mejora en comparación con una composición farmacéutica que usa 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA- 227ea) como propulsor, pero que por lo demás es idéntica.